

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Augmentin 400 mg + 57 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju s okusom voća

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije, svaki ml oralne suspenzije sadrži amoksisilin trihidrat što odgovara 80 mg amoksisilina i kalijev klavulanat što odgovara 11,4 mg klavulanske kiseline.

5 ml oralne suspenzije sadrži amoksisilin trihidrat što odgovara 400 mg amoksisilina i kalijev klavulanat što odgovara 57 mg klavulanske kiseline.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 2,5 mg aspartama (E951). Okusi u Augmentinu sadrže maltodekstrin (glukoza) i benzilni alkohol (< 0,003 mg u jednom ml oralne suspenzije) (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.
Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Augmentin je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- Akutnog bakterijskog sinusitisa (odgovarajuće dijagnosticiranog)
- Akutne upale srednjeg uha
- Akutnih egzacerbacija kroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiranih)
- Izvanbolnički stečene upale pluća
- Cistitisa
- Pijelonefritisa
- Infekcija kože i mekog tkiva, posebice celulitisa, ugriza životinja, teškog zubnog apscesa sa širećim celulitisom
- Infekcija kostiju i zglobova, posebice osteomijelitisa.

Moraju se uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doze su izražene kao sadržaj amoksicilina/klavulanske kiseline osim kada su doze navedene kao zasebne komponente.

Prilikom odabira doze lijeka Augmentin za liječenje pojedinačne infekcije mora se uzeti u obzir:

- Očekivane patogene i njihovu vjerojatnu osjetljivost na antibakterijske lijekove (vidjeti dio 4.4)
- Težinu i mjesto infekcije
- Dob, težinu i bubrežnu funkciju bolesnika kao što je prikazano ispod.

U slučaju potrebe mora se razmotriti primjena drugih oblika i doza lijeka Augmentin (npr. onih koje osiguravaju više doze amoksicilina i/ili druge omjere amoksicilina u odnosu na klavulansku kiselinu) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Za djecu < 40 kg, ovaj oblik lijeka Augmentin osigurava najveću ukupnu dnevnu dozu od 1000-2800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kiseline kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod. Ako se smatra da su potrebne više doze amoksicilina, preporučuje se odabir drugog pripravka lijeka Augmentin kako bi se izbjegla nepotrebna primjena visokih dnevnih doza klavulanske kiseline (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

Trajanje terapije se mora odrediti prema odgovoru bolesnika na liječenje. Neke infekcije (npr. osteomijelitis) zahtijevaju dulji period liječenja. Liječenje ne bi smjelo trajati dulje od 14 dana bez ponovnog liječničkog pregleda (vidjeti dio 4.4 koji se odnosi na produljenu terapiju).

Odrasli i djeca ≥ 40 kg se moraju liječiti oblicima lijeka Augmentin za odrasle.

Djeca < 40 kg

- Niža doza: 25 mg/3,6 mg/kg/dnevno do 45 mg/6,4 mg/kg/dnevno koje se daju podijeljeno u dvije odvojene doze;
- Viša doza: 45 mg/6,4 mg/kg/dnevno do 70 mg/10 mg/kg/dnevno koje se daju podijeljeno u dvije odvojene doze mogu se razmotriti za neke infekcije (kao što su upale srednjeg uha, sinusitis i infekcije donjeg respiratornog trakta).

Tjelesna težina (kg)	25 mg/ 3,6 mg/kg dnevno. Doza u ml koju treba primijeniti svakih 12 sati	45 mg/ 6,4 mg/kg dnevno. Doza u ml koju treba primijeniti svakih 12 sati	70 mg/ 10 mg/kg dnevno. Doza u ml koju treba primijeniti svakih 12 sati
4,0	0,6	1,2	NP
5,0	0,8	1,4	NP
6,0	1,0	1,8	NP
7,0	1,2	2,0	NP
8,0	1,4	2,4	NP
9,0	1,4	2,6	NP
10,0	1,6	2,8	NP
11,0	1,8	3,2	NP
12,0	2,0	3,4	5,4
13,0	2,0	3,8	5,8
14,0	2,2	4,0	6,2
15,0	2,4	4,2	6,6
16,0	2,6	4,6	7,0
17,0	2,8	4,8	7,4
18,0	2,8	5,2	8,0
19,0	3,0	5,4	8,4
20,0	3,2	5,6	8,8
21,0	3,4	6,0	9,2

Tjelesna težina (kg)	25 mg/ 3,6 mg/kg dnevno. Doza u ml koju treba primijeniti svakih 12 sati	45 mg/ 6,4 mg/kg dnevno. Doza u ml koju treba primijeniti svakih 12 sati	70 mg/ 10 mg/kg dnevno. Doza u ml koju treba primijeniti svakih 12 sati
22,0	3,4	6,2	9,6
23,0	3,6	6,6	10,2
24,0	3,8	6,8	10,6
25,0	4,0	7,0	11,0
26,0	4,2	7,4	11,4
27,0	4,2	7,6	11,8
28,0	4,4	8,0	12,4
29,0	4,6	8,2	12,8
30,0	4,8	8,4	13,2
31,0	4,8	8,8	13,6
32,0	5,0	9,0	14,0
33,0	5,2	9,4	14,4
34,0	5,4	9,6	15,0
35,0	5,6	9,8	15,4
36,0	5,6	10,2	15,8
37,0	5,8	10,4	16,2
38,0	6,0	10,8	16,6
39,0	6,2	11,0	17,2

NP – ne preporučuje se. Ne postoje klinički podaci za Augmentin oblik 7:1 koji se odnosi na doze više od 45 mg/6,4 mg po kg po danu za djecu mlađu od 2 godine.

Ne postoje klinički podaci za Augmentin oblik 7:1 za bolesnike mlađe od 2 mjeseca. Ne može se predložiti doziranje za tu populaciju.

Za davanje praktičnih preporuka za doziranje treba razmotriti druge oralne formulacije lijeka Augmentin.

Djeca se mogu liječiti Augmentin tabletama, suspenzijama ili pedijatrijskim vrećicama. Za djecu u dobi od 6 godina ili mlađu preporučuje se liječenje Augmentin suspenzijom ili pedijatrijskim vrećicama.

Doza (ml) koju treba dati bolesniku dvaput dnevno može se izračunati i korištenjem sljedeće formule:

$$\text{Doza (ml) koja se daje dvaput dnevno} = \frac{\text{Preporučena doza amoksicilina* (mg/kg dnevno)} \times \text{tjelesna težina (kg)}}{\text{Rekonstituirana suspenzija amoksicilina* (mg/ml)} \times 2 \text{ (odvojene doze)}}$$

* Za ovaj izračun u obzir se uzima samo amoksicilin.

Primjerice, za dijete tjelesne težine 14 kg koje uzima dozu od 25 mg/3,6 mg/kg dnevno:

$$\text{Doza (ml) koja se daje dvaput dnevno} = \frac{25 \text{ (mg/kg dnevno)} \times 14 \text{ (kg)}}{80 \text{ (mg/ml)} \times 2 \text{ (odvojene doze)}}$$

$$\text{Doza (ml) koja se daje dvaput dnevno} = \frac{350 \text{ (mg)}}{160 \text{ (mg/ml)}}$$

$$\text{Doza (ml) koja se daje dvaput dnevno} = 2,2 \text{ ml}$$

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Starije bolesnike treba liječiti formulacijama lijeka Augmentin za odrasle.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 ml/min.

U bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min ne preporuča se korištenje lijeka Augmentin u omjeru amoksicilina i klavulanske kiseline 7:1, s obzirom da se ne može preporučiti prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

Treba dozirati uz oprez i pratiti jetrenu funkciju u pravilnim razmacima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Način primjene

Augmentin je za peroralnu primjenu.

Primjenjuje se na početku obroka kako bi se smanjila moguća gastrointestinalna intolerancija i optimizirala apsorpcija amoksicilina/klavulanske kiseline.

Terapiju se može započeti parenteralno prema Sažetku opisa svojstava lijeka za intravenske oblike i nastaviti oralnim pripravkom.

Protresite bočicu kako bi se prašak rastresao, dodajte vodu prema uputi, okrenite i protresite.

Protresite bočicu prije svake doze (vidjeti dio 6.6).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, bilo koji penicilin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Postojanje teške neposredne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na ostale betalaktame (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

Postojanje žutice/oštećenja jetre zbog primjene amoksicilina/klavulanske kiseline u anamnezi (vidjeti dio 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije započinjanja terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom mora se pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge betalaktame (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

U bolesnika liječenih penicilinom prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave) koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod. Reakcije preosjetljivosti mogu progredirati i do Kounisova sindroma, ozbiljne alergijske reakcije koja može dovesti do infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8). Vjerojatnije je da će se takve reakcije pojaviti u bolesnika koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti na penicilin i u bolesnika s atopijom. Prijavljeni su slučajevi sindroma enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. *drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES), prvenstveno u djece liječene amoksicilinom/klavulanskom kiselinom (vidjeti dio 4.8). DIES je alergijska reakcija čiji je glavni simptom dugotrajno povraćanje (1-4 sata nakon primjene lijeka) uz izostanak alergijskih kožnih ili respiratornih simptoma. Dodatni simptomi mogu uključivati bol u abdomenu, proljev, hipotenziju ili leukocitozu praćenu neutrofilijom. Zabilježeni su teški slučajevi, uključujući progresiju do šoka. Ako se pojavi alergijska reakcija, mora se prekinuti terapija amoksicilinom/klavulanskom kiselinom i uvesti prikladna zamjenska terapija.

U slučaju kada je dokazano da je infekcija izazvana mikroorganizmima osjetljivima na amoksicilin, mora se razmotriti prijelaz s liječenja amoksicilinom/klavulanskom kiselinom na amoksicilin u skladu sa službenim smjernicama.

Ovaj oblik lijeka Augmentin nije prikladan za upotrebu kada postoji visok rizik da pretpostavljeni patogeni imaju rezistenciju na betalaktame koja nije posredovana betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Augmentin se ne smije koristiti za liječenje *S. pneumoniae* rezistentnog na penicilin.

Konvulzije se mogu pojaviti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili u onih koji primaju visoke doze (vidjeti dio 4.8).

Amoksicilin/klavulanska kiselina se mora izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleozu s obzirom da se pojava morbiliformnog osipa povezuje s tim stanjem nakon uzimanja amoksicilina.

Istodobna primjena alopurinola tijekom liječenja amoksicilinom može povećati vjerojatnost alergijskih kožnih reakcija.

Produljeno uzimanje može povremeno rezultirati pretjeranim rastom neosjetljivih mikroorganizama.

Pojava generaliziranog eritema praćenog vrućicom povezanog s pojavom pustula na početku liječenja može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP; engl. *Acute Generalised Exanthemous Pustulosis*) (vidjeti dio 4.8). Ova reakcija zahtijeva prestanak liječenja lijekom Augmentin i kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

Amoksicilin/klavulanska kiselina se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s dokazanim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.8).

Događaji povezani s jetrom pretežno su zabilježeni u muškaraca i starijih bolesnika i mogu se povezati s produljenim liječenjem. Vrlo rijetko su zabilježeni u djece. U svim populacijama znakovi i simptomi se obično pojavljuju tijekom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima ne postaju očiti do nekoliko tjedana nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Događaji povezani s jetrom mogu biti teški i u iznimno rijetkim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi. Gotovo uvijek su se pojavili u bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolesti ili u onih koji su istodobno uzimali lijekove koji imaju mogući učinak na jetru (vidjeti dio 4.8).

Kolitis povezan s primjenom antibiotika prijavljen je kod gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući amoksicilin, i može imati raspon težine od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika s proljevom tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s primjenom antibiotika, mora se odmah prekinuti liječenje lijekom Augmentin, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U tom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

Tijekom produljene terapije preporuča se periodička procjena funkcija organskih sustava, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju.

Rijetko je zabilježeno produljenje protrombinskog vremena u bolesnika koji primaju amoksicilin/klavulansku kiselinu. Mora se primijeniti odgovarajući nadzor kod istodobne primjene antikoagulansa. Možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa kako bi se održala željena razina antikoagulacije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega doziranje se mora prilagoditi prema stupnju oštećenja (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem mokraće, vrlo rijetko je zabilježena kristaluriya (uključujući akutno oštećenje bubrega), pretežno kod parenteralne terapije. Tijekom primjene visokih doza amoksicilina treba održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanje mokraće kako bi se smanjila mogućnost razvoja kristaluriye uzrokovane primjenom amoksicilina. U bolesnika s urinarnim kateterom mora se redovito provjeravati prohodnost (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Tijekom liječenja amoksicilinom mora se primijeniti enzimska metoda glukoza-oksidaze za ispitivanje prisustva glukoze u urinu zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene neenzimskih metoda.

Prisustvo klavulanske kiseline u Augmentinu može uzrokovati nespecifično vezanje IgG-a i albumina za membranu eritrocita što može dovesti do lažno pozitivnog Coombsovog testa.

Zabilježeni su pozitivni rezultati Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testova u bolesnika koji uzimaju amoksicilin/klavulansku kiselinu, a u kojih je naknadno dokazano da nemaju *Aspergillus* infekciju. Zabilježene su križne reakcije polisaharida koji ne potječu od roda *Aspergillus* i polifuranoza u Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testovima. Stoga se pozitivni rezultati testova u bolesnika koji primaju amoksicilin/klavulansku kiselinu moraju tumačiti s oprezom i potvrditi drugom dijagnostičkom metodom.

Augmentin 400 mg + 57 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju sadrži 2,5 mg aspartama (E951) po ml, izvora fenilalanina. Ovaj lijek se mora upotrebljavati s oprezom u bolesnika s fenilketonurijom. Nisu dostupni neklinički ni klinički podaci za ocjenu primjene aspartama u dojenčadi mlađe od 12 tjedana.

Okusi u Augmentinu sadrže benzilni alkohol u tragovima. Benzilni alkohol može izazvati alergijske reakcije. Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući sindrom dahtanja u pedijatrijskih bolesnika. Potreban je poseban oprez kod primjene u novorođenčadi.

Velike volumene treba primjenjivati uz oprez i samo ako je to neophodno, naročito u osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, trudnica ili dojilja zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza). Nadalje, povećanom riziku zbog akumulacije izložena su i mala djeca.

Ovaj lijek sadrži maltodekstrin (glukozu). Bolesnici koji imaju rijetki poremećaj malapsorpcije glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici se široko primjenjuju u praksi bez zabilježenih interakcija. Međutim, zabilježeni su slučajevi u literaturi s povišenim INR-om (INR; engl. *International Normalised Ratio*) u bolesnika koji su na terapiji acenokumarolom ili varfarinom i kojima je propisan ciklus amoksicilina. Ako je nužna istodobna primjena, mora se pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili INR kod dodavanja ili ukidanja amoksicilina. Osim toga, možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata uzrokujući pri tome moguće povećanje toksičnosti.

Probenecid

Ne preporučuje se istodobna primjena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istodobna primjena probenecida može rezultirati povišenim i produljenim razinama amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

Mofetilmikofenolat

Nakon početka peroralnog uzimanja amoksicilina i klavulanske kiseline u bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat prijavljeno je 50%-tno smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline (MPA) izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze mofetilmikofenolata. Promjena razine izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze ne mora biti točan pokazatelj promjene u ukupnoj izloženosti mikofenolnoj kiselini. Stoga, u odsutnosti kliničkih dokaza disfunkcije presatka, promjena doze mofetilmikofenolata obično ne bi smjela biti potrebna. Međutim, poman klinički nadzor mora biti proveden tijekom kombinacije i kratko nakon liječenja antibiotikom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na neposredne ili posredne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina/klavulanske kiseline tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na povišeni rizik od kongenitalnih malformacija. U jedinom ispitivanju u žena koje su imale prsnuće plodovih ovoja prije termina, zabilježeno je da profilaktičko liječenje amoksicilinom/klavulanskom kiselinom može biti povezano s povišenim rizikom nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčadi. Mora se izbjegavati primjena u trudnoći, osim u slučajevima kada liječnik smatra da je liječenje neophodno.

Dojenje

Objekte djelatne tvari se izlučuju u majčino mlijeko (ne zna se ništa o učinku klavulanske kiseline na dojenje). Posljedično, mogući su proljevi i gljivična infekcija sluznica u dojenčeta tako da će možda trebati prestati dojit. Također se mora uzeti u obzir mogućnost preosjetljivosti. Amoksicilin/klavulanska kiselina smije se primjenjivati tijekom dojenja samo nakon što nadležni liječnik procjeni omjer koristi i rizika.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, mogu se javiti nuspojave (npr. alergijske reakcije, omaglica, konvulzije) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave su proljev, mučnina i povraćanje.

Prijavljene nuspojave proizlaze iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka Augmentin u promet i razvrstane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava niže u tekstu.

Nuspojave su klasificirane prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

<u>Infekcije i infestacije</u>	
Mukokutana kandidijaza	Često
Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama	Nepoznato
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Rijetko
Trombocitopenija	Rijetko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato
Hemolitička anemija	Nepoznato
Produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme ¹	Nepoznato
<u>Poremećaji imunološkog sustava⁸</u>	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksija	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	
Omaglica	Manje često
Glavobolja	Manje česta
Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznato
Konvulzije ¹	Nepoznato
Aseptični meningitis	Nepoznato
<u>Srčani poremećaji</u>	
Kounisov sindrom	Nepoznato
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	
Proljev	Često
Mučnina ²	Često
Povraćanje	Često
Indigestija	Manje često
Antibiotikom izazvan kolitis ³	Nepoznato
Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom	Nepoznato
Akutni pankreatitis	Nepoznato
Crni dlakavi jezik	Nepoznato
Promijenjena boja zubi ⁹	Nepoznato
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	
Povišenje vrijednosti AST i/ili ALT ⁴	Manje često
Hepatitis ⁵	Nepoznato
Kolestatska žutica ⁵	Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁶</u>	
Kožni osip	Manje često
Pruritus	Manje često
Urtikarija	Manje često
Erythema multiforme	Rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Bulozni eksfolijativni dermatitis	Nepoznato
Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) ¹	Nepoznato
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato

Simetrični intertriginozni i pregibni egantom povezan s lijekom (SDRIFE) (babunski sindrom)	Nepoznato
Linearna IgA bolest	Nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>	
Intersticijski nefritis	Nepoznato
Kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega) ⁷	Nepoznato
¹ Vidjeti dio 4.4 ² Mučnina je češće povezana s visokim peroralnim dozama. Očiti poremećaji probavnog sustava mogu se smanjiti uzimanjem amoksicilina/klavulanske kiseline na početku jela. ³ Uključuje pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4) ⁴ Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zabilježeno je u bolesnika koji su liječeni betalaktamskom skupinom antibiotika, ali njihov značaj je nepoznat. ⁵ Ovi događaji su zabilježeni s drugim penicilinima i cefalosporinima (vidjeti dio 4.4) ⁶ Ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, mora se prestati s liječenjem (vidjeti dio 4.4) ⁷ Vidjeti dio 4.9 ⁸ Vidjeti dijelove 4.3. i 4.4 ⁹ Površinska promjena boje zubi vrlo rijetko je zabilježena u djece. Dobra oralna higijena može pomoći u sprječavanju promjene boje zubi s obzirom da se obično može ukloniti četkanjem.	

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja za lijek, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava** navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi predoziranja

Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi i poremećaji ravnoteže tekućine i elektrolita. Zabilježena je amoksicilinom izazvana kristalurija koja u nekim slučajevima može izazvati zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4).

Konvulzije se mogu pojaviti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili onih koji primaju visoke doze.

Zabilježeno je da se amoksicilin precipitira u urinarni kateter, pogotovo nakon intravenske primjene visokih doza. Moraju se provoditi redovite provjere prohodnosti (vidjeti dio 4.4).

Liječenje intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi se mogu liječiti simptomatski pri tome pazeći na ravnotežu tekućine i elektrolita.

Amoksicilin/klavulanska kiselina se iz cirkulacije mogu odstraniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kombinacije penicilina, uklj. inhibitore betalaktamaza; ATK oznaka: J01CR02.

Mehanizam djelovanja

Amoksisicilin je polusintetski penicilin (betalaktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često se odnosi na penicilin-vezujuće proteine, PBP; engl. *Penicillin-Binding Proteins*,) u putu biosinteze bakterijskog peptidoglikana, sastavnog dijela bakterijske stanične stijenke. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do oslabljene stanične stijenke nakon čega obično slijedi liza i smrt stanice.

Amoksisicilin je osjetljiv na razgradnju betalaktamazama koje proizvode otporne bakterije tako da spektar njegove aktivnosti ne obuhvaća bakterije koje proizvode te enzime.

Klavulanska kiselina je betalaktam strukturno sličan penicilinu. Inaktivira neke betalaktamaze i time sprječava inaktivaciju amoksisicilina. Sama klavulanska kiselina ima slab klinički koristan protubakterijski učinak.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ($T > MIC$) se smatra najznačajnijom odrednicom djelotvornosti amoksisicilina.

Mehanizam otpornosti

Dva glavna mehanizma otpornosti na amoksisicilin/klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskim betalaktamazama koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući razred B, C i D.
- Promjena u penicilin-vezujućim proteinima koja smanjuje afinitet antibiotika za ciljna mjesta.

Nepropusnost bakterija ili mehanizam izbacivanja posredstvom pumpe mogu uzrokovati bakterijsku otpornost ili joj doprinijeti, posebno kod Gram-negativnih bakterija.

Prijelomne točke za ispitivanje osjetljivosti

Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antibiotike (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) utvrdio je kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija za ispitivanje osjetljivosti na amoksisicilin/klavulansku kiselinu, koji su navedeni ovdje:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencija otpornosti za navedene vrste varira geografski i u vremenu te su poželjne lokalne informacije o otpornosti, posebno u liječenju teških infekcija. Prema potrebi mora se potražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna prevalencija otpornosti tolika da je korist lijeka za neke tipove infekcija upitna.

<u>Uobičajeno osjetljive vrste</u>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin) Koagulaza negativni stafilokoki (osjetljivi na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i ostali beta-hemolitički streptokoki <i>Streptococcus viridians</i> skupina <u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Vrste za koje stečena otpornost može biti problem</u>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$ <u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Prirodno otporni organizmi</u>
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Clamydophila pneumoniae</i> <i>Clamydophila psittaci</i> <i>Coxiela burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

\$ Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma otpornosti.

[‡] Svi stafilokoki otporni na meticilin otporni su na amoksisicilin/klavulansku kiselinu

¹ *Streptococcus pneumoniae* koji su otporni na penicilin ne smiju se liječiti pripravkom amoksisicilin/klavulanska kiselina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

² Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim zemljama EU s učestalošću većom od 10%.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Amoksisicilin i klavulanska kiselina potpuno se otapaju u vodenoj otopini pri fiziološkom pH. Obje komponente se brzo i dobro apsorbiraju nakon peroralne primjene. Apsorpcija je optimalna ako se amoksisicilin/klavulanska kiselina uzmu na početku obroka. Bioraspoloživost amoksisicilina i klavulanske kiseline je oko 70% nakon peroralne primjene. Profil plazmatskih koncentracija je sličan za obje komponente i vrijeme postizanja maksimalnih plazmatskih koncentracija (T_{max}) u oba slučaja je oko jedan sat.

U nastavku su prikazani farmakokinetički rezultati ispitivanja u kojem su amoksisicilin/klavulanska kiselina (tablete od 875 mg/125 mg davane dva puta dnevno) primjenjivani na grupi zdravih dobrovoljaca natašte.

Srednji ($\pm$ SD) farmakokinetički parametri					
Primijenjena djelatna tvar(i)	Doza	C_{max}	T_{max}^*	$AUC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoksisicilin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 $\pm 2,78$	1,50 (1,0-2,5)	53,52 $\pm 12,31$	1,19 $\pm 0,21$
Klavulanska kiselina					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 $\pm 0,99$	1,25 (1,0-2,0)	10,16 $\pm 3,04$	0,96 $\pm 0,12$
AMX – amoksisicilin, CA – klavulanska kiselina					
* Medijan (raspon)					

Koncentracije amoksisicilina i klavulanske kiseline u serumu postignute kombinacijom amoksisicilina/klavulanske kiseline jednake su onima postignutima nakon peroralne primjene zasebnih ekvivalentnih doza amoksisicilina i klavulanske kiseline.

Distribucija

Od ukupnog sadržaja u plazmi na proteine se veže približno 25% klavulanske kiseline i 18% amoksisicilina. Prividni volumen distribucije je oko 0,3-0,4 l/kg za amoksisicilin i oko 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primjene i amoksisicilin i klavulanska kiselina nađeni su u žučnom mjehuru, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu te sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksisicilin se ne raspodjeljuje adekvatno u cerebrospinalnu tekućinu.

Iz ispitivanja na životinjama ne postoje dokazi o značajnom zadržavanju u tkivu tvari koje potječu od obje komponente lijeka. Amoksisicilin se, kao i većina penicilina, može naći u

majčinom mlijeku. I klavulanska kiselina se može naći u majčinom mlijeku u tragovima (vidjeti dio 4.6).

I amoksicilin i klavulanska kiselina prolaze kroz placentalnu barijeru (vidjeti dio 4.6).

Biotransformacija

Amoksicilin se djelomično izlučuje u urin kao neaktivna peniciloična kiselina u količinama ekvivalentnim do najviše 10-25% početne doze. Klavulanska kiselina se u ljudi ekstenzivno metabolizira i eliminira u urin i feces te kao ugljični dioksid u izdahu.

Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksicilina je putem bubrega dok se klavulanska kiselina izlučuje i bubrežima i drugim mehanizmima.

Amoksicilin/klavulanska kiselina imaju srednju vrijednost poluvremena eliminacije oko jedan sat i srednju vrijednost ukupnog klirensa oko 25 l/h u zdravih ispitanika. Urinom se u nepromijenjenom obliku izluči približno 60 do 70% amoksicilina i približno 40 do 65% klavulanske kiseline tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne tablete lijeka Augmentin od 250mg/125 mg ili 500 mg/125 mg. Različitim ispitivanjima je dokazano da se u urin izluči 50-85% amoksicilina i 27-60% klavulanske kiseline tijekom perioda od 24 sata. Najveća količina klavulanske kiseline izluči se tijekom prva dva sata nakon primjene.

Istodobna primjena probenecida usporava izlučivanje amoksicilina, ali ne usporava izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (vidjeti dio 4.5).

Dob

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina je slično za djecu u dobi od oko 3 mjeseca do 2 godine kao i za stariju djecu i odrasle. Kod vrlo male djece (uključujući prijevremeno rođenu novorođenčad) ne smije se primjenjivati lijek više od dva puta dnevno tijekom prvog tjedna života s obzirom na nedovoljno razvijen mehanizam bubrežne eliminacije. Mora se pripaziti na odabir doze u starijih bolesnika s obzirom da je veća vjerojatnost da imaju smanjenu bubrežnu funkciju te je korisno pratiti istu.

Spol

Nakon peroralne primjene amoksicilina/klavulanske kiseline u zdravih muških i ženskih ispitanika, uočeno je da spol nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku ni amoksicilina niti klavulanske kiseline.

Oštećenje funkcije bubrega

Ukupan klirens seruma za amoksicilin/klavulansku kiselinu se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem bubrežne funkcije. Smanjenje klirensa je izraženije za amoksicilin nego za klavulansku kiselinu s obzirom da se veći udio amoksicilina izlučuje putem bubrega. Stoga doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega mora se spriječiti pretjeranu akumulaciju amoksicilina uz održavanje dovoljne količine klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Lijek se mora dozirati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i redovito pratiti jetrenu funkciju.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza amoksicilina/klavulanske kiseline na psima rezultiralo je nadraženošću želuca, povraćanjem i promjenom boje jezika.

Nije provedeno ispitivanje karcinogenosti amoksicilina/klavulanske kiseline ili njenim komponentama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

aspartam (E951)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
hipromeloza
silicijev dioksid
sukcinatna kiselina
ksantanska guma
okus zlatnog sirupa (uključujući maltodekstrin)
okus naranče 1 (uključujući maltodekstrin i benzilni alkohol)
okus naranče 2 (uključujući maltodekstrin)
okus maline (uključujući maltodekstrin)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Prašak za oralnu suspenziju: 2 godine
Rekonstituirana suspenzija: 7 dana
Rekonstituiranu suspenziju čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C - 8°C (ne zamrzavati) do 7 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka, vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena bočica sadrži prašak za rekonstituciju do 35 ml, 70 ml ili 140 ml oralne suspenzije s plastičnim zatvaračem sigurnim za djecu i uklonjivom zaštitnom folijom. Kao dodatni pribor može biti priložena plastična mjerna žličica ili dozirna štrcaljka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije upotrebe povjerite je li zaštitna folija neoštećena. Prilikom pripreme, protresite bočicu kako biste rastresli prašak i uklonite zaštitnu foliju. Dodajte volumen vode (kako je prikazano ispod). Vratite zatvarač na bočicu, okrenite naopako i dobro protresite.

Veličina pakiranja (ml)	Volumen vode koji se dodaje za rekonstituciju (ml)
35	31
70	62
140	124

Dodatni tekst za tržišta koja imaju označenu crtu do koje se dodaje voda na bočici ili naljepnici: Alternativno, dodajte volumen vode neposredno ispod crte na bočici ili naljepnici. Vratite zatvarač na bočicu, okrenite bočicu naopako i dobro protresite, zatim dopunite vodu točno do crte. Vratite zatvarač na bočicu, okrenite bočicu naopako i ponovno dobro protresite.

Dobro protresite bočicu prije svakog davanja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-377920132

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. kolovoza 2017.
Datum obnove odobrenja: 16. listopada 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. svibnja 2026.